



# 神経膠腫幹細胞を標的としたスルファサラジン局所投与による新規治療法の開発

著者	針生 新也
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16862号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00096863">http://hdl.handle.net/10097/00096863</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 ..... 神経膠腫幹細胞を標的としたスルファサラジン局所投与による  
..... 新規治療法の開発 .....

..... 東北大学大学院医学系研究科 ..... 専攻

..... 講座 ..... 神経外科学 ..... 分野

学籍番号 ..... B2MD5106 ..... 氏名 ..... 針生新也 .....

悪性神経膠腫は脳実質内にびまん性に浸潤増殖する性質を有し、最大限の手術摘出と術後の放射線化学療法が標準治療とされるが、この標準治療を行ってもその生存期間中央値は15ヶ月に満たない。とくに抗癌剤に関しては、血液脳関門の存在のために十分量を病変に到達させることが困難であり、十分な治療効果が得られていない。この血液脳関門をバイパスして目的部位局所へ薬剤を到達させる投与方法として対流強化輸送法 (convection-enhanced delivery: CED) が存在し、東北大学大学院神経外科学分野においても、ラットやサルを用いた動物実験による前臨床研究および臨床応用にも取り組んでその結果を報告している。

近年では、多分化能と自己複製能を有する癌幹細胞が治療抵抗性や再発に大きく影響していることが判明している。悪性神経膠腫においても、CD44 陽性の細胞群の中に癌幹細胞が多く含まれることが報告されている。これらの細胞では変異型 CD44 が細胞膜表面のシスチントランスポーター (xCT) を安定活性化させ、結果的に細胞内の抗酸化物質を高めて酸化ストレスを減少させることでアポトーシスを抑制し、治療抵抗性に寄与している。そうした中、スルファサラジンが xCT 阻害作用を有することが報告され、xCT 阻害による癌幹細胞を標的とした治療により、根治性の向上や再発の低減および生存期間延長につながるものと大きく期待される。今回私は、人工的に作成されたマウス悪性神経膠腫幹細胞 (bRiTS-G3) を用いて、脳腫瘍モデルラットに対するスルファサラジン局所治療の効果を検証した。

実験は *In vitro* で、培養液中の神経膠腫幹細胞へのスルファサラジン添加により濃度依存性に増殖抑制効果が得られることを確認した。とくに1 mM スルファサラジンを含む培養液中での増殖は約20%未満に抑えられた。続いて CED 治療を視野に入れてラットでの脳腫瘍モデルを作成すべく、マウス悪性神経膠腫幹細胞 (bRiTS-G3) を T 細胞機能欠如ラットへ異種移植し、脳腫瘍モデルラットを作成した。生着した腫瘍細胞は内部に出血や壊死を伴いながら浸潤性に発育する高悪性度の腫瘍を形成し、ヒト膠芽腫類似であると考えられた。また、正常ラット脳へスルファサラジンを CED にて局所投与し本投薬の安全性を確認した。3 週間の追跡期間内に運動麻痺や体重増加不良はみられず、組織学的評価においても穿刺針による物理的損傷を認めるのみで明らかな細胞の変性や脱落はなく、安全に投与可能であることが確認できた。引き続き、脳腫瘍モデルラットに対してスルファサラジンの腫瘍内局所投与を行い、実際にアポトーシスが誘導されていること、コントロール群と比較して有意に生存延長効果がみられることを明らかにした。スルファサラジンの全身投与群では有意な効果は得られず、CED 治療による局所投与が重要であった。臨床的に膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドの全身投与群も有効性を示したが、スルファサラジンの CED 投与群はそれを上回っていた。

本実験にて、CED を用いたスルファサラジンの局所投与は神経膠腫幹細胞 bRiTS-G3 を用いた脳腫瘍モデルラットに対して有意な生存延長効果を示した。同治療法は癌幹細胞を標的とした新たな分子標的治療法として、悪性神経膠腫の治療に有用である可能性が示された。本研究で使用したスルファサラジン濃度は組織局所に全く障害を与えないことが判明したが、スルファサラジンが難溶性であることからこれ以上の濃度上昇は困難であった。より有効かつ根治を目指した治療とするためには、スルファサラジンの溶解性の向上によるさらなる高用量かつ広範囲での投与が必要であり、今後の課題と考えられた。